



دانشگاه علوم پزشکی کرمان

دانشکده پزشکی

پایان نامه مقطع دکترای تخصصی (Ph.D) فیزیولوژی انسانی

عنوان :

بررسی نقش گیرنده های هورمون استروژن بر عملکرد قلبی عروقی در موش های
صحرائی ماده دیابتی: سیستم رنین آنژیوتانسین و سیتوکین ها.

توسط: حسین عزیزیان

استاد راهنما: دکتر محمد خاکساری حداد

استاد مشاور: دکتر غلامرضا اسدی کرم- دکتر غلامرضا سپهری- دکتر حمید نجفی

پور

سال تحصیلی ۹۷-۱۳۹۶



بسمه تعالی

صورتحجلسه دفاع از پایان نامه

تاریخ

شماره

پیوست

دانشگاه علوم پزشکی کرمان

مدیریت تحصیلات تکمیلی دانشگاه

جلسه دفاعیه پایان نامه تحصیلی آقای حسین عزیزیان دانشجوی دکتری تخصصی (Ph.D) رشته فیزیولوژی پزشکی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی کرمان تحت عنوان "بررسی نقش گیرنده های هورمون استروژن بر عملکرد قلبی - عروقی در موش های صحرایی ماده دیابتی: سیستم رنین آنژیوتانسین و سیتوکین ها" در ساعت ۱۰ صبح روز دوشنبه مورخ ۹۷/۷/۳۰ با حضور اعضای محترم هیات داوران به شرح ذیل:

سمت	نام و نام خانوادگی	امضاء
الف: استاد راهنما	جناب آقای دکتر محمد خاکساری	
ب: استادان مشاور	جناب آقای دکتر غلامرضا اسدی کرم جناب آقای دکتر غلامرضا سپهری جناب آقای دکتر حمید نجفی پور	
ج: عضو هیات داوران (داخلی)	سرکار خانم دکتر مژگان سنجری	
ج: عضو هیات داوران (داخلی)	جناب آقای دکتر منصور مؤذن زاده	
چ: عضو هیات داوران (داخلی)	جناب آقای دکتر نادر شاهرخی	
د: عضو هیات داوران (خارجی)	جناب آقای دکتر اصغر قاسمی	اصغر قاسمی ۹۷/۷/۳۰
د: عضو هیات داوران (خارجی)	سرکار خانم دکتر ایران پورابولی	
ه: نماینده تحصیلات تکمیلی	سرکار خانم دکتر حمیده بشیری	

تشکیل گردید و ضمن ارزیابی به شرح پیوست با درجه عالی و نمره ۱۹،۷۹ مورد تأیید قرار گرفت.



چکیده فارسی:

مقدمه و هدف: دیابت نوع ۲ به عنوان فاکتور اصلی در بیماری های قلبی عروقی است. در حقیقت خطر بیماری های قلبی عروقی در مردان بالاتر از زنان پیش از یائسگی است. تمام این مشاهدات منجر به این ایده شده است که افزایش بروز بیماری های قلبی عروقی بعد از یائسگی می تواند با کاهش سنتز استروژن همراه باشد. استروژن به عنوان یک فاکتور ضدالتهابی شناخته شده است. بنابراین در مطالعه حاضر که در موش های صحرایی فاقد تخمدان (حالتی مشابه با یائسگی در خانم ها) دیابتی نوع ۲ انجام می شود نقش گیرنده های هورمون استروژن بر عملکرد قلبی عروقی بررسی می گردد.

روش ها: در این مطالعه از ۱۶۲ سر، موش ماده صحرایی نژاد ویستار استفاده شد. در این مطالعه حیوانات به ۲ گروه دیابتی و کنترل تقسیم شدند. سپس گروه دیابتی خود به دو گروه شم و فاقد تخمدان تقسیم شدند. این گروهها مجدداً به زیر گروه هایی تقسیم بندی شدند. در شروع مطالعه تخمدان حیوانات برداشته شد و دو هفته بعد از آن رژیم غذایی پرچرب را برای هشت هفته دریافت کردند. در پایان هفته هشتم به حیوانات یک دوز ۳۵ mg/kg استریتوزوتوسین به صورت داخل صفاقی تزریق شد. سپس حیوانات به مدت دو ماه در شرایط دیابت نگهداری می شوند. در پایان دو ماه حیوانات به مدت چهار هفته توسط داروها درمان شدند.

یافته ها: دیابت باعث کاهش وزن بدن و وزن رحم و باعث افزایش مصرف آب و غذا، قند خون ناشتا، مقاومت به انسولین، فشار خون، آنژیوتانسین ۲، شاخص های قلبی عروقی، سیتوکین های التهابی و کاهش شد و حذف تخمدان ها اثرات دیابت را تشدید کرد. استروژن با اثرات دیابت و حذف تخمدان مقابله کرد و منجر به بهبود وزن بدن، قند خون ناشتا، مقاومت به انسولین، فشار خون، شاخص های قلبی عروقی و سیتوکین ها شد. درمان ترکیبی با پروژسترون منجر به حذف اثرات مفید استروژن شد. درمان با آگونیست گیرنده غشایی منجر به کاهش فشار خون، قند خون ناشتا و مقاومت به انسولین شد. شاخص های قلبی توسط آگونیست گیرنده غشایی بهبود پیدا کرد. هم چنین آگونیست گیرنده غشایی منجر به افزایش IL-۱۰ شد. مصرف همزمان آنتاگونیست های گیرنده های کلاسیک استروژن، اثرات متابولیکی استروژن را حذف کرد. درمان با تاموکسیفن سبب بهبود شاخص های قلبی عروقی و تعادل التهابی شد. در بررسی تغییرات بیان گیرنده های استروژن مشخص شد که دیابت بر روی بیان آن ها اثری ندارد ولی حذف تخمدان

بیان هر سه گیرنده را در قلب کاهش می دهد. درمان با استروژن سبب افزایش بیان آن ها در قلب می گردد و درمان با آگونیست گیرنده غشایی تنها سبب افزایش بیان گیرنده غشایی در قلب شد.

نتیجه گیری: دیابت احتمالا" از طریق تغییر در سیتوکین ها سبب اختلال قلبی عروقی می گردد و ایجاد یائسگی اثرات دیابت را تشدید می کند. استروژن از طریق گیرنده غشایی خود می تواند این اثرات را حذف کند. هم چنین تاموکسیفن نیز می تواند از طریق بهبود تعادل التهابی منجر به بهبود اختلالات دیابت و قلب عروق شود.

کلمات کلیدی: دیابت، استروژن، یائسگی، قلب و عروق، تاموکسیفن، سیتوکین.

Abstract

Background and Objectives: Type 2 diabetes is a major contributor to cardiovascular disease. In fact, the risk of cardiovascular disease in men is higher than that of pre-menopause women. All observations have led to this idea that increased post-menopausal cardiovascular diseases can be associated with the reduction in estrogen synthesis. Estrogen is known to be an anti-inflammatory factor. Therefore, in the present study, which was conducted on ovariectomized rats with type 2 diabetes (a condition similar to menopause in women), these hypothesis was tested: Does the female sex steroid with selective antagonists of its receptors, alone and in the combination, has any effect on cardiovascular parameters?

Methods: In this study, 16 female wistar rat were used. In this study, the animals were divided into two groups of diabetic and control. Then, the diabetic group was divided into two sham control and ovariectomized groups. These groups were also subdivided into subgroups. At the beginning of the study, the ovaries of animals were removed and two weeks later they received a high-fat diet for eight weeks. At the end of the eighth week, one dose of Streptozotocin (30 mg/kg) was injected to animals intraperitoneally. The animals were then kept in a condition of diabetes for two months. At the end of two months, the animals were treated with drugs for four weeks.

Results: Diabetes reduced body and uterine weight and increased water and food intake, fasting blood glucose, insulin resistance, blood pressure, angiotensin II, cardiovascular indices, and inflammatory cytokines of TNF- α and IL-6. In general, ovariectomy exacerbated the effects of diabetes. Treatment with estrogen counteracted the effects of diabetes and ovariectomy, resulting in improved body weight, fasting blood glucose, insulin resistance, blood pressure, cardiovascular indices and cytokines. Combination therapy with estrogen and progesterone neutralized the beneficial effects of estrogen. Treatment with the membrane estrogen receptor agonist reduced blood pressure, fasting blood glucose and insulin resistance. The cardiac parameters were also improved by the membrane estrogen receptor agonist. The membrane estrogen receptor agonist also increased the level of IL-10. The simultaneous use of classic estrogen receptor antagonists eliminated the metabolic effects of estrogen. Tamoxifen treatment improved cardiovascular indices and inflammatory balance. Examining the changes in the expression of estrogen receptor found that diabetes does not affect their expression, but ovariectomy reduces the expression of all three receptors in the heart.

Treatment with estrogen increased their expression in the heart and treatment with the membrane receptor agonist only increased the expression of membrane receptor in the heart.

Conclusion: In general, diabetes is likely to cause a cardiovascular disorder by making changes in the cytokines, and menopause can aggravate these effects of diabetes. Estrogen can remove these effects through its membrane receptor. Tamoxifen can also improve diabetes and cardiovascular dysfunction by improving inflammatory balance.

Keywords: Diabetes, Estrogen, Menopause, Cardiovascular, Tamoxifen, Cytokin



Kerman University of Medical Sciences

Faculty of Medicine

In Partial Fulfillment of the Requirement for the PhD Degree in Human
Physiology

Title:

Determine role of estrogen on the cardiovascular function in diabetic female rats:
renin angiotensin system and cytokines

By:

Hossein Azizian

Supervisors:

Professor Mohammad Khahsari

Advisors:

١. Professor Gholamreza Asadikaram

٢. Professor Gholamreza Sepehri

٣. Professor Hamid Najafipour

Year:

October ٢٠١٨